

JP5112492

Publication Title:

PRODUCTION OF HALOMETHYL ALIPHATIC CARBOXYLATES

Abstract:

Abstract of JP 5112492

(A) PURPOSE: To safely and economically obtain the subject compound without forming halomethyl ethers having extremely high toxicity as a by-product by reacting a metallic aliphatic carboxylate with a dihalogenated methane in the presence of a phase-transfer catalyst. CONSTITUTION: (A) A metallic aliphatic carboxylate and (B) a dihalogenated methane (preferably bromochloromethane) are preferably used in molar amounts so as to provide 3-50 times component (B) based on the component (A) and reacted in the presence of a phase-transfer catalyst (preferably tetrabutylammonium bromide, etc.). The phase-transfer catalyst is used in an amount of preferably $\geq 0.05\text{mol}\%$ based on the component (A). The reaction is normally carried out at 0 deg.C to the refluxing temperature of the reactional system for 15min to 20hr.

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-112492

(43) 公開日 平成5年(1993)5月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/63		9279-4H		
B 0 1 J 31/02	1 0 2			
	1 0 3			
C 0 7 C 67/10		8018-4H		
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数2(全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-297913	(71) 出願人	000102049 イハラケミカル工業株式会社 東京都台東区池之端1丁目4番26号
(22) 出願日	平成3年(1991)10月18日	(72) 発明者	小澤 紀之 静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イ ハラケミカル工業株式会社研究所内
		(72) 発明者	谷澤 尚人 静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イ ハラケミカル工業株式会社研究所内
		(74) 代理人	弁理士 小林 雅人 (外1名)

(54) 【発明の名称】 脂肪酸カルボン酸ハロメチルエステル類の製造法

(57) 【要約】

【構成】相間移動触媒の存在下、脂肪酸カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを反応させることを特徴とする脂肪酸カルボン酸ハロメチルエステル類の製造法。

【効果】本発明は、相間移動触媒の存在下脂肪酸カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを反応させたので、ハロメチルエーテル類の副生がなく、脂肪酸カルボン酸ハロメチルエステル類が収率良く製造できるようになったものである。また副生したビス体（ビス脂肪酸カルボニルオキシメタン）は、加水分解で定量的にピバリン酸を回収、再使用できるなど脂肪酸カルボン酸ハロメチルエステル類の工業的製造法として好適である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 相間移動触媒の存在下、脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを反応させることを特徴とする脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の製造法。

【請求項2】 ジハロゲン化メタンは、脂肪族カルボン酸に対しその3～50倍モル使用する請求項1に記載の脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の工業的に安全でかつ経済的な製造法に関するものである。

【0002】 脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類は、医薬、農薬等の原料として有用であり、例えば経口ペーラクタム抗生物質、即ちピバンピシリン、ピブメシリナム、セフテラム、ピボキシルなどの原料として用いられている。

【0003】

【従来の技術】 従来、上記脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の製造方法としては、J. Am. Chem. Soc., 89, 21, 5439 (1967)に記載されている、ピバリン酸塩化物とホルムアルデヒドを塩化亜鉛の存在下に反応させる方法や、Otkrytiya, Izobret., 20, 102 (1987)に記載されている、ピバリン酸に塩化亜鉛の存在下、塩化チオニルとパラホルムアルデヒドを作用させる方法等の、いわゆるクロロメチル化反応（プランケレー反応）により製造する方法が知られている。ところが上記の方法には、毒性の極めて高いクロロメチルメチルエーテルやビスクロロメチルエーテル（以下、ハロメチルエーテル類という）が副生するという欠点があった。

【0004】 また、特開昭63-152341号公報においては、アルコール類、脂肪族ニトリル類またはエーテル類等の溶媒中、脂肪族カルボン酸のアルカリ金属塩とジハロゲン化炭化水素を反応させる方法が提案され、そのジハロゲン化炭化水素としてはジハロゲン化メタンも使用し得ると記載されている。しかしながら、この方法を追試してみると、ジハロゲン化炭化水素の炭素数が2以上の場合には比較的良好な結果を示すものの、ジハロゲン化メタンとの反応においてはビス脂肪族カルボキシメタン（副成物）が得られるのみで、本目的の脂肪族カルボン酸ハロメチルエステルは殆ど得られないことが判明した。又、特開平3-188044号公報にも同種の方法が開示されているが、やはりビス脂肪族カルボキシメタンが主成分となってしまう。

【0005】 更に、特開平3-41052号公報においては、ジメチルホルムアミド等の存在下、アルカン酸金属塩と大過剰のジハロゲン化アルカンとを低温で30時間以上の長時間反応させ、アルカン酸ハロアルキルエ

テルを製造する方法が提案されている。ところが上記の方法は、反応時間として30時間以上という長時間を必要とし、また第三成分としてジメチルホルムアミド等のアルカン酸ジアルキルアミドを用いるため、その分離、回収工程を必要とし、目的物の収率も16～59%と低く、従って工業的な製法としては十分ではなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、毒性や発癌性の極めて高いハロメチルエーテル類を副生せず、しかも工業の実施に有利な脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の製造法を提供することを目的としてなされたものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明の発明者らは、ハロメチルエーテル類を副生せず、しかも工業の実施に有利な脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類を製造する方法について鋭意研究を重ねた結果、脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンの反応において、特に相間移動触媒を存在させることによりその目的が達成し

【0008】 すなわち本発明は、相間移動触媒の存在下、脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを反応させることを特徴とする脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の製造方法を提供するものである。

【0009】 以下、本発明について詳細に説明する。

【0010】 本発明において、原料として用いる脂肪族カルボン酸の金属塩としては、例えば炭素数1～10の直鎖、分岐あるいは環状の脂肪族カルボン酸のアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の塩などが用いられる。その際に用いられる脂肪族カルボン酸としては、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、n-酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、シクロヘキサンカルボン酸、シクロペンタン酢酸、カプリル酸、n-ノナン酸、オクタン酸等を挙げることができる。またその金属塩としては、例えば脂肪族カルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩などを用いることができる。これらの脂肪族カルボン酸の金属塩は、脂肪族カルボン酸と、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩を反応させることにより容易に製造することができ、得られた脂肪族カルボン酸の金属塩は単離することなくそのまま使用することもできる。

【0011】 またジハロゲン化メタンとしては、塩素、臭素、沃素等のハロゲン原子が置換したジハロゲン化メタンを使用することができる。但し、上記ジハロゲン化メタン中の2つのハロゲン原子は、互いに異なったものを使用するのが好ましく、なかでもブロモクロロメタン、クロロヨードメタン、プロモヨードメタン等の使用が好ましい。またこれらのジハロゲン化メタンは、脂肪族カルボン酸の金属塩に対して1～100倍モル、好ま

しくは3～50倍モルの割合で用いられ、過剰量は反応後容易に回収でき再使用できる。

【0012】本発明の方法では、脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンの反応に際し、相間移動触媒を存在させることが必要である。この相間移動触媒としては、通常のように称しているものなら使用して差し支えないが、例えば第四級アンモニウム塩、第四級ピリジニウム塩または第四級ホスホニウム塩などの第四級オニウム塩、クラウンエーテル類、クリプタンド類、ポリエチレングリコール類などの包接化合物等が一般的である。更に反応系内でジハロゲン化メタンと反応して第四級オニウム塩を作る三級アミンを使用しても良い。また、これらより選ばれた一種あるいは二種以上を任意に用いることができる。なかでも工業的に入手しやすいテトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲン

10 スルフェート、テトラブチルアンモニウムハイドロオキサイド、テトラブチルアンモニウムテトラフルオロボレート、テトラブチルアンモニウムパークロレート、トリ

20 オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムプロミド、テトラフェニルホスホニウムプロミド、テトラフェニルホスホニウムクロリド、ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド、テトラブチルホスホニウムプロミド、テトラブチルホスホニウムクロリド、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、ポリエチレングリコール、塩化1-ラウリルピリジニウム、トリス(3,6-ジオキサヘプチル)アミン〔TDA-1〕、NNN'-N'-テトラメチルエチレンジアミン、NNN'-N'-テトラメチルプロパンジアミン、トリエチルアミン等を具体例として挙げる事が

30 できる。

【0013】上記相間移動触媒の使用量は、脂肪族カルボン酸金属塩に対して0.01モル%以上、好ましくは0.05モル%以上の範囲内で用いるのが好ましい。

【0014】次に、本発明を好適に実施する具体的な態様を説明すると、先ず相間移動触媒と脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを所定の割合で混合し、反応させる。なお、脂肪族カルボン酸の金属塩(あるいは脂肪族カルボン酸と対応する塩基)、ジハロゲン化メタン、相間移動触媒を加える順序は特に限定されるもの

40 ではない。

【0015】反応温度としては特に限定されるものではなく、通常、0℃～反応系の還流温度の範囲が適当である。また反応時間は使用される原料の種類、反応温度、触媒等により左右されるが、通常15分～20時間程度である。反応圧は常圧、加圧いずれでおこなっても良い。尚、反応系内で脂肪族カルボン酸の金属塩を生成させた場合は、系内に当量の水が生成するが、この程度の水が存在することは差しつかえない。当該水分をそのままとして反応を進めても、又、共沸蒸留等で系外に除

50

てもよく、除いた場合は選択率等の向上が期待される。

【0016】反応終了後、水を加え静置すると、水層と油層に分離するので、油層のみ分取し、これを水洗した後に蒸留すれば、目的とする脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類が得られる。

【0017】また本反応においては、ビス脂肪族カルボニルオキシメタン(以下、ビス体は同意とする。)が副生物として蒸留釜残より得られるが、このビス体はアルカリあるいは酸で加水分解することにより、ほぼ定量的に脂肪族カルボン酸に回収でき、再使用が可能である。従って脂肪族カルボン酸は、脂肪族カルボン酸ハロメチルエステルの生成に使用した分が消費されるのみであり効率的である。

【0018】

【発明の効果】本発明は、相間移動触媒の存在下に脂肪族カルボン酸の金属塩とジハロゲン化メタンを反応させるので、ハロメチルエーテル類の副生がなく、脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類が収率良く製造できるようになったものである。また副生したビス体(ビス脂肪族カルボニルオキシメタン)は、加水分解により定量的に脂肪族カルボン酸として回収し、再使用できるなどの点から、本発明は脂肪族カルボン酸ハロメチルエステル類の工業的製造法として好適である。

【0019】

【実施例】以下実施例および参考例により本発明を具体的に説明する。

【0020】実施例1

冷却管、温度計、攪拌機を備えた1000mlの反応フラスコに、ブromクロロメタンを64.6g(5モル)、86%水酸化カリウムを32.6g(0.5モル)、ピバリン酸を51.1g(0.5モル)仕込み、ピバリン酸のカリウム塩を生成させた。この際、当量分の水が生成するため、ブromクロロメタンで共沸脱水した。脱水が完了した時点で、テトラフェニルホスホニウムプロミドを0.2g仕込み、2.5時間反応させた。反応温度は64～65℃、転化率は98.6%、ピバリン酸クロロメチルの選択率は65.4%、ビス体選択率は32.9%であった(上記反応液からは、クロロメチルメチルエーテルおよびビスクロロメチルエーテルは検出されなかった)。尚、上記の転化率等は、反応液を酸析した後、抽出液をガスクロマトグラフィーに付し、得られるチャートから面積法により算出した。反応終了後、水を加えて生成した無機塩や未反応のカリウム塩を溶解し静置した。分層した油層を分液し、水洗した後に蒸留し、沸点67℃の留分としてブromクロロメタン56.3g(回収率95%)を得た。更に50mmHgで減圧蒸留し、沸点70～72℃の留分としてピバリン酸クロロメチル43.7gを得た。蒸留釜残17.8gを80gの濃塩酸中90℃で7時間攪拌した後、これを静置し、油層を分液することによりピバリン酸16.0g

を得た。従って、ピバリン酸基準のピバリン酸クロロメチルの収率は84.4%であった。尚、選択率、ビス体*

*選択率の算出方法を以下に記す。

【式1】

$$\text{選択率} = \frac{\text{目的物生成率}}{\text{脂肪酸カルボン酸の転化率}} \times 100 (\%)$$

【式2】

$$\text{ビス体選択率} = \frac{\text{ビス体生成率}}{\text{脂肪酸カルボン酸の転化率}} \times 100 (\%)$$

【0021】実施例2

冷却管、温度計、攪拌機を備えた200mlの反応フラスコに、プロモクロロメタンを64.7g (0.5モル)、ピバリン酸のカリウム塩を7.0g (0.05モル)、テトラフェニルホスホニウムブロミドを0.42g (2モル%)仕込み、室温で6時間反応させた(上記反応液からは、クロロメチルメチルエーテルおよびビスクロロメチルエーテルは検出されなかった。)。この反※

10※応による転化率は96.7%、選択率は65.8%、ビス体選択率は33.3%であった。

【0022】実施例3～15

触媒、反応温度及び反応時間を変え、その他は実施例2と同様に反応を行った。その反応条件、転化率及び選択率等を表1に示す。

【表1】

	触 媒 触 媒 量	反応 温度 ℃	反応 時間 hr	転化 率 %	選択 率 %	ビス体 選択率 %
3	テトラフェニルホスホニウム 2.0モル%	室温 -43	3.5	97.2	58.7	40.4
4	テトラフェニルホスホニウム 2.0モル%	室温 -42	8.0	85.1	58.9	40.2
5	テトラフェニルホスホニウム 2.0モル%	室温 -42	7.0	87.6	58.4	41.1
6	テトラフェニルホスホニウム 2.0モル%	室温 -42	8.0	87.9	56.2	43.1
7	トリオクチルホスホニウム 2.0モル%	室温 還流	8.0	86.2	54.5	44.2
8	テトラフェニルホスホニウム 2.0モル%	室温	9.0	88.8	59.9	39.3
9	18-クラウン-6 2.0モル%	室温 還流	9.0	98.1	49.1	47.4
10	18-クラウン-6 2.0モル%	室温 還流	11.0	92.9	52.9	45.4
11	トリス(4-メチルフェニル)ホス 2.0モル%	室温 還流	8.0	87.6	53.4	45.8
12	NN'-N'-テトラフェニルエタレンジ 2.0モル%	室温 還流	11.5	88.8	35.7	82.3
13	トリス(4-メチルフェニル)ホス 2.0モル%	室温 -35	7.0	96.6	46.7	52.3
14	トリス(3,6-ジメチルベンジル)ホス 2.0モル%	室温 -35	10.5	93.7	54.1	44.8
15	塩化ニラゲルトリウム 2.0モル%	室温 -40	9.0	84.7	51.3	47.6

【0023】実施例16～20

触媒をテトラフェニルホスホニウムブロミドとし、触媒量及びプロモクロロメタン量を変えた以外は実施例2と

同様に反応を行った。その反応条件、転化率及び選択率等を表2に示す。

【表2】

	触媒 触媒量	添加物 当量	反応 温度 ℃	反応 時間 hr	転化 率 %	選択 率 %	ビス体 選択率 %
16	テトラフェニルホスホニウム 0.25モル%	10.0	還流	2.5	99.1	65.2	31.6
17	テトラフェニルホスホニウム 0.05モル%	10.0	還流	8.0	88.8	72.7	26.6
18	テトラフェニルホスホニウム 2モル%	5.0	室温	7.0	86.4	50.0	49.1
19	テトラフェニルホスホニウム 2モル%	10.0	室温	7.0	81.7	66.6	33.5
20	テトラフェニルホスホニウム 2モル%	20.0	室温 -44	9.0	98.0	72.2	25.6

【0024】実施例21

冷却管、温度計、攪拌機を備えた200mlの反応フラスコに、プロモクロロメタンを64.7g(0.5モル)、86%水酸化カリウムを3.26g(0.05モル)、テトラブチルアンモニウムブロミドを0.32g(2モル%)、ピバリン酸を5.1g(0.05モル)仕込み、8時間反応させた(上記反応液からは、クロロメチルメチルエーテルおよびビスクロロメチルエーテルは検出されなかった。)。尚、反応温度は40℃～還流温度であり、この反応による転化率は91.9%、選択率は49.7%、ビス体選択率は49.1%であった。

【0025】実施例22

冷却管、温度計、攪拌機を備えた1000mlの反応フラスコに、プロモクロロメタンを646.9g(5モル

*ル)、86%水酸化カリウムを32.6g(0.5モル)、テトラフェニルホスホニウムブロミドを0.32g(0.2モル%)、ピバリン酸のカリウム塩を51.0g(0.5モル)仕込み、還流温度で6時間反応させた(上記反応液からは、クロロメチルメチルエーテルおよびビスクロロメチルエーテルは検出されなかった。)。尚、反応温度は還流温度であり、この反応による転化率は96.7%、選択率は61.0%、ビス体選択率は37.4%であった。

【0026】実施例23～26

反応温度、反応時間及び脂肪族カルボン酸のカリウム塩を変え、その他は実施例2と同様に反応を行った。その反応条件、転化率及び選択率等を表3に示す。

【表3】

	脂肪族カルボン酸	反応 温度 ℃	反応 時間 hr	転化 率 %	選択 率 %	ビス体 選択率 %
23	イソ酪酸	室温	8.0	94.3	57.0	41.9
24	カプリル酸	室温 -50	6.0	93.3	40.8	55.9
25	α -ノナン酸	室温 還流	7.0	98.0	31.9	51.5
26	酢酸	40- 50	3.5	98.3	48.8	45.5

【0027】実施例27

冷却管、温度計、攪拌機を備えた反応フラスコに、プロモクロロメタンを129.9g、ピバリン酸のナトリウム塩を6.21g、相間移動触媒として18-クラウン-6を0.264g仕込み、8時間反応させた(上記反応液からは、クロロメチルメチルエーテルおよびビスクロロメチルエーテルは検出されなかった。)。40

【0028】尚、反応温度は室温から49℃であり、この反応による選択率は60.4%、ビス体選択率は36.3%であった。

【0029】比較例1

特開昭63-152341号記載の方法に従い、冷却管、温度計、攪拌機を備えた200mlの反応フラスコに、プロモクロロメタンを12.9g(0.1モル)、ピバリン酸のカリウム塩を15.4g(0.11モ

ル)、溶媒としてアセトニトリルを41.0g仕込み、14時間反応させた。反応温度は室温から還流温度であり、この反応による転化率は94.2%、選択率は2.0%、ビス体選択率は97.3%であり、得られた化合物の殆どがビス体であった。

【0030】比較例2

特開平3-188044号記載の方法に従い、冷却管、温度計、攪拌機を備えた200mlの反応フラスコに、プロモクロロメタン6.5g(0.05モル)、酢酸カリウム5.4g(0.055モル)、溶媒として酢酸エチル13ml、相間移動触媒としてテトラブチルアンモニウムブロミド0.08g(0.25ミリモル)を仕込み、20時間反応させた。反応温度は50℃～還流温度であり、この反応による転化率は80.2%、選択率は3.39%、ビス体選択率は96.1%であった。

【0031】比較例3

特開平3-188044号記載の方法に従い、冷却管、温度計、攪拌機を備えた200mlの反応フラスコに、プロモクロロメタン6.5g(0.05モル)、ピパリン酸のカリウム塩7.7g(0.055モル)、溶媒として酢酸イソブチル13ml、相間移動触媒としてテト

ラプチルアンモニウムプロミド0.08g(0.25ミリモル)を仕込み、20時間反応させた。反応温度は50℃～85℃であり、この反応による転化率は93.4%、選択率は1.57%、ビス体選択率は96.7%であった。